

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glucophage 500 mg филмирани таблетки
Глюкофаж 500 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4472, 16.03.09</u>
Одобрено: <u>22/16.09.08</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 500 mg метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride), еквивалентен на 390.00 mg метформин база (metformin base).

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, кръгли, конвексни филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет тип 2, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само диета и физически и упражнения не водят до адекватен гликемичен контрол.

- При възрастни, GLUCOPHAGE 500 mg филмирани таблетки може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.
- При деца над 10 години и юноши, GLUCOPHAGE 500 mg филмирани таблетки може да се прилага като монотерапия или в комбинация с инсулин.

Установено е намаление на усложненията, свързани с диабета, при пациенти с наднормено тегло и диабет - тип 2, лекувани с metformin като първи избор на лечение след неуспешна диета. (виж. т. 5.1 Фармакодинамични свойства)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни средства:

Обичайната начална доза е една таблетка два или три пъти дневно, по време или след хранене.

След 10 до 15 дни дозата трябва да се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Допустимата максимална дневна доза metformin hydrochloride е 3g, разделени на три приема.

Ако се предвижда замяна на друг перорален антидиабетен продукт,



предишното хипогликемично лечение трябва да бъде преустановено и да се замести с metformin hydrochloride в дозата, посочена по-горе.

Комбинация с инсулин:

Metformin hydrochloride и инсулин могат да се използват в комбинирана терапия, за да се постигне по-добър контрол на кръвната захар.

Обичайната начална доза metformin hydrochloride е една таблетка два или три пъти дневно, докато дозата на инсулина се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

Пациенти в напреднала възраст

Поради възможността от намалена бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст, дозата на metformin hydrochloride трябва да се уточнява в зависимост от бъбречната функция, която редовно трябва да се контролира. (виж т.4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Деца и юноши

Монотерапия или в комбинация с инсулин.

- GLUCOPHAGE 500 mg филмирани таблетки може да се използва при деца над 10 години и юноши.
- Обичайната начална доза е една таблетка от 500 mg или 850 mg на ден, която се приема по време или след хранене.
- След 10 до 15 дни дозата трябва да се уточни в зависимост от нивото на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност. Препоръчаната дневна доза metformin е 2 g/дневно, разделени на два или три приема.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към metformin hydrochloride или към някое от помощните вещества;
- Диабетна кетоацидоза, диабетна пре-кома;
- Бъбречна недостатъчност или нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 60 ml/min);
- Остри състояния, застрашаващи да влошат бъбречната функция, като:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок,
 - втресъдово приложение на йод-съдържащи контрастни средства (виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
- Остри или хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, като:
 - сърдечна или респираторна недостатъчност,
 - наскоро прекаран миокарден инфаркт,



- шок.
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- Кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза:

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно метаболитно усложнение (висока смъртност при липсата на своевременно лечение), което може да се появи поради акумулирането на metformin. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с metformin, се срещат главно при диабетици с изразена бъбречна недостатъчност. Случаите на лактатна ацидоза могат и трябва да се намаляват чрез оценка и на други, свързани рискови фактори, като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прием на голямо количество алкохол, чернодробна недостатъчност и всякакво състояние, свързано с хипоксия.

Диагноза:

Трябва да се има предвид риска от лактатна ацидоза при неспецифични симптоми като мускулни спазми с храносмилателни смущения като стомашна болка и тежка астения.

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, абдоминална болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни находки са ниско рН на кръвта, плазмени нива на млечна киселина над 5 mmol/l, повишена анионна празнина и съотношение лактат/пируват. При съмнения за метаболитна ацидоза, приложението на metformin hydrochloride трябва да се преустанови и пациентът да се хоспитализира незабавно (виж т.4.9 - Предозиране).

Бъбречна функция:

Тъй като metformin hydrochloride се екскретира чрез бъбреците, нивата на серумния креатинин трябва да се определят преди започване на лечението и редовно след това:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция,
- поне два до четири пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на горна граница на нормата, както и при пациенти в напреднала възраст.

Намалената бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст е често и асимптоматично. Специално внимание трябва да се обърне, когато съществува опасност от понижаване на бъбречната функция, например когато се започва антихипертензивна или диуретична терапия, както и в началото на лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (NSAID).

Приложение на йод-съдържащи контрастни вещества

Тъй като интравенозното приложение на йод-съдържащи контрастни вещества за диагностични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приложението на metformin hydrochloride трябва да се спре преди и/или по време на



теста и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това и то само при потвърдена след изследване нормална бъбречна функция (виж т. 4.5).

Хирургични процедури

Лечението с metformin hydrochloride трябва да бъде преустановено 48 часа преди всяка операция с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението може да бъде възстановено не по-рано от 48 часа след операцията или възстановяване на нормалното хранене и то само след установяване на нормална бъбречна функция.

Деца и юноши

Преди започване на лечение с metformin hydrochloride, трябва да бъде потвърдена диагнозата за диабет тип 2.

Проведените контролирани клинични изследвания в продължение на една година не са установили влияние на metformin hydrochloride върху растежа и пубертета, но засега няма по-продължителни наблюдения в тази област. Затова се препоръчва внимателно проследяване ефектите на metformin hydrochloride върху тези параметри, по-специално при лечение на деца в предпубертетна възраст.

Деца между 10 и 12 години

В контролираните клинични проучвания на деца и юноши са били включени само 15 пациента на възраст между 10 и 12 години. Въпреки че ефикасността и безопасността на metformin hydrochloride при тези деца не са по-различни от тези при по-големи деца и юноши, се препоръчва особено внимание при предписването на metformin hydrochloride на деца между 10 и 12 годишна възраст.

Други предупреждения

- Всички пациенти трябва да продължат диетата си с равномерно разпределение на въглехидратния прием през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да спазват нискокалоричната си диета.
- Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета трябва да се извършват редовно.
- Metformin hydrochloride, прилаган самостоятелно, не предизвиква хипогликемия, но трябва да се внимава, когато се използва в комбинация с инсулин или сулфанилурейни продукти.

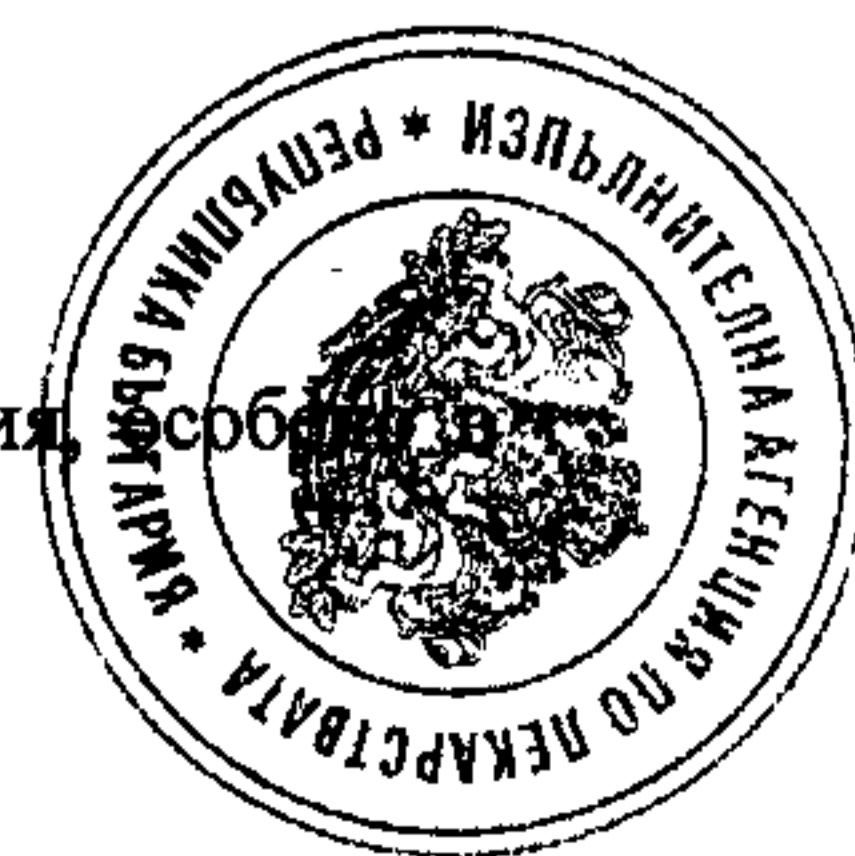
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Непрепоръчителни комбинации

Алкохол

Повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация, особено в следните случаи на:

- гладуване или недोхранване,



- чернодробна недостатъчност.

Да се избягва употребата на алкохолни напитки и приемането на лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Йод-съдържащи контрастни вещества

Интраваскуларното приложение на йод-съдържащи контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до натрупване на metformin hydrochloride и повишен риск от лактатна ацидоза.

Metformin трябва да се спре преди или по време на теста и да не се възобновява 48 часа след това, и то само след като се установи, че бъбречната функция е нормална (виж т. 4.4).

Комбинации, изискващи предпазни мерки

Глюкокортикостероиди (системно и локално приложение), бета-2 агонисти и диуретици

имат вътрешна хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде предупреден и нивото на кръвната захар да се наблюдава по-често, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на антидиабетните лекарствени продукти трябва да се адаптира по време на лечението с другото средство и след неговото спиране.

АСЕ инхибиторите

могат да намалят нивата на кръвната захар. Затова може да е необходимо адаптиране на дозата на metformin hydrochloride по време, след започване на лечението с тези лекарствени продукти или след преустановяването им.

4.6 Бременност и кърмене

Досега не са налични съответни епидемиологични данни. Опитите с животни не показват увреждащи ефекти, свързани с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждане или постнатално развитие (виж също т.5.3 – Предклинични данни за безопасност).

В случай на планирано бъдещо забременяване или по време на бременност, за лечение на диабет не трябва да се използва metformin hydrochloride. Трябва да се прилага инсулин за поддържане на нивото на кръвната захар възможно най-близко до нормалното, за да се намали до минимум риска от малформации на плода, свързани с патологичните нива на кръвната захар.

Metformin hydrochloride се екскретира в млякото на кърмещи плъхове. Сходни данни не са налични при жени. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре metformin hydrochloride, като се има предвид важността на това лечение за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Metformin hydrochloride, като монотерапия, не води до хипогликемия и затова няма влияние върху способността за шофиране и работа с машини.



Все пак, пациентите трябва да са предупредени за риска от появата на хипогликемия, когато metformin hydrochloride се използва в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти (сулфанилурейни, инсулин, репаглинид).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с metformin могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции като честотата се определя както следва: много чести: $>1/10$; чести: $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редки: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; много редки: $< 1/10000$, честота неизвестна (не могат да бъдат оценени от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нарушения на нервната система

Чести: Нарушения на вкуса.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, абдоминална болка и загуба на апетит. Те се появяват най-често в началото на терапията и отминават спонтанно в повечето случаи. За да се предотвратят тези симптоми, е препоръчително metformin hydrochloride да се приема на 2 или 3 дневни дози по време или след хранене. Бавното увеличаване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Промени на кожата и подкожните тъкани

Много редки: Кожни реакции като еритема, пруритус, уртикария.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: лактатна ацидоза (виж т.4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

Намалена абсорбция на витамин В₁₂ и намаляване на серумните нива по време на продължително лечение с metformin.

Препоръчва се подобна етиология да се вземе предвид в случай, че пациентът има мегалобластна анемия.

Нарушения на чернодробната и жлъчна функция

Честота неизвестна: Единични случаи на аномалии в чернодробните изследвания или хепатит, които преминават след преустановяване на лечението с metformin.

Нежеланите лекарствени реакции от публикации и постмаркетингови изследвания, както и от клиничните проучвания на малка група деца, между 10 и 16 години, третираны в продължение на 1 година, са подобни на налюдаваните при възрастни по отношение на характера и тежестта им.



4.9 Предозиране

Хипогликемия не се наблюдава дори при дози на metformin hydrochloride до 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза.

Значителното предозиране на metformin hydrochloride и съпътстващите рискови фактори могат да доведат до лактатна ацидоза.

Лактатната ацидоза е с спешно състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективното лечение е отстраняването на лактата и metformin hydrochloride чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Лекарствени продукти, понижаващи нивото на кръвната захар. Бигваниди.

АТС код: A10BA02

Metformin hydrochloride е бигванид с антихипергликемични ефекти, намаляващи базалната и постпрандиалната кръвна захар. Той не стимулира инсулиновата секреция, затова не предизвиква хипогликемия.

Metformin hydrochloride може да действа чрез три механизма:

- (1) намалява чернодробната продукция на глюкоза чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата,
- (2) в мускулите, чрез повишаване на чувствителността към инсулин, подобряване на периферния прием и усвояване на глюкозата,
- (3) чрез забавяне на абсорбцията на глюкозата в червата.

Metformin hydrochloride стимулира интрацелуларния синтез на гликоген, като въздейства върху гликоген-синтазата.

Metformin hydrochloride повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни преносители на глюкоза (GLUT), известни досега.

Metformin hydrochloride има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм при хора, независимо от неговото действие върху гликемията. Това е показано в терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: metformin намалява нивата на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите.

Клинична ефективност:

Проспективното рандомизирано проучване (UKPDS) потвърди дълготрайната полза от интензивния контрол на кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2.

Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с metformin hydrochloride, след като без успех е приложена само диета, показват:

- значително намаление на абсолютния риск от всякакви усложнения, свързани с диабета, в групата на metformin hydrochloride (29.8 случая/1000 пациент-години) в сравнение с групата пациенти само на диета (43.3 случая/1000 пациент-години), $p=0.0023$, и в сравнение с групите на сулфанилурейни продукти и инсулин, монотерапия (40.1 случая/1000 пациент-години).



- значително намаление на абсолютния риск за смъртност, свързана с диабета: metformin hydrochloride 7.5 случая/1000 пациент-години, само диета: 12.7 случая/1000 пациент-години, $p=0.017$.
- значително намаление на абсолютния риск за обща смъртност: metformin hydrochloride 13.5 случая/1000 пациент-години, в сравнение с групата пациенти само на диета: 20.6 случая/1000 пациент-години, ($p=0.011$), и в сравнение с комбинираните групи на сулфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия: 18.9 случая/1000 пациент-години, ($p=0.021$).
- значително намаление на абсолютния риск за миокарден инфаркт: metformin hydrochloride 11 случая/1000 пациент-години, само диета 18 случая/1000 пациент-години, $p=0.01$.

Не са наблюдавани клинични ползи при комбиниране на metformin hydrochloride със сулфанилурейя, прилагано като втора линия на лечение.

Комбинацията на metformin hydrochloride и инсулин е прилагана при избрани пациенти с диабет тип 1, но клинична полза не е категорично установена.

Контролирани клинични проучвания с неголяма група деца, между 10 и 16 години, третирани в продължение на 1 година, са показали промени в нивото на кръвната захар, аналогични при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорална доза metformin hydrochloride, T_{max} се достига след 2 часа и 30 минути. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg metformin hydrochloride таблетки е приблизително 50 – 60% при здрави хора. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите е 20 – 30%.

След перорален прием, абсорбцията на metformin hydrochloride е наситена и непълна. Предполага се, че абсорбцията на metformin hydrochloride не е линейна.

При препоръчаните дози и дозови схеми с metformin hydrochloride, стабилните плазмени концентрации се достигат от 24 до 48 часа и по принцип са по-ниски от 1 microgram/ml. При контролирани клинични опити максималните плазмени нива на metformin (C_{max}), не надвишават 4 micrograms/ml, дори и при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на metformin. След прием на доза от 850 mg се наблюдава 40% по-нисък пик на плазмената концентрация, 25% намаляване на AUC (площта под кривата) и 35 минутно удължаване на времето до пика на плазмената концентрация. Клиничните последиствия от промяната на тези параметри остават неизяснени.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначимо. Metformin hydrochloride се разпределя в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от плазменния пик и появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен етап на разпределение. Средният обем на разпределение в рамките между 63 и 276 L.



Метаболизъм

Metformin hydrochloride се екскретира непроменен в урината. Не са идентифицирани метаболити при хората.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на metformin hydrochloride е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва че metformin hydrochloride се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, очевидно крайният елиминационен полуживот е приблизително 6.5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс е намален пропорционално на този на креатинина и затова елиминационният полуживот е удължен, което води до повишени нива на metformin hydrochloride в плазмата.

При деца и юноши

Изследване при еднократна доза: фармакокинетичният профил при деца, получили еднократна доза от 500 mg, е подобен на този при здрави възрастни.

Резултати след многократно дозиране: всички данни са получени от едно изследване. След приложение на доза от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни на деца и юноши, максималната плазмена концентрация (C_{max}) и системната експозиция (AUC 0-t) са намалени съответно с 33% и 40% в сравнение с възрастни диабетици, получили дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тези резултати са с ограничена клинична значимост, поради индивидуалното определяне на дозите в зависимост от нивото на кръвната захар.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност, основаващи се на конвенционални проучвания върху фармакологичната безопасност, токсичност след многократно дозиране, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност, не показват особен риск при употребата на metformin при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетна сърцевина:	
Повидон К30/Povidone K30	20.0 mg
Магнезиев стеарат/Magnesium stearate	5.0 mg
Филмово покритие:	
Хипромелоза/Hypromellose	4.0 mg

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

Пет години



6.4 Специални условия на съхранение

Без специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/ Al блистери
Опаковка по 50, 60 и 100 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Без специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MERCK SANTE SAS
37, rue Saint Romain
69379 LYON CEDEX 08
ФРАНЦИЯ

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

януари 2001 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

октомври 2008 г.

